



①9 BUNDESREPUBLIK  
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES  
PATENTAMT

⑫ **Offenlegungsschrift**  
⑩ **DE 41 31 562 A 1**

⑤1 Int. Cl.<sup>5</sup>:  
**A61 K 9/127**  
A 61 K 9/107

②1 Aktenzeichen: P 41 31 562.6  
②2 Anmeldetag: 18. 9. 91  
④3 Offenlegungstag: 25. 3. 93

DE 41 31 562 A 1

⑦1 Anmelder:

Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate  
mbH, 2000 Hamburg, DE

⑦4 Vertreter:

Stolberg-Wernigerode, Graf zu, U., Dipl.-Chem.  
Dr.rer.nat.; Suchantke, J., Dipl.-Ing.; Huber, A.,  
Dipl.-Ing.; Kameke, von, A., Dipl.-Chem. Dr.rer.nat.;  
Voelker, I., Dipl.-Biol.; Franck, P., Dipl.-Chem.ETH  
Dr.sc.techn., Pat.-Anwälte, 2000 Hamburg

⑦2 Erfinder:

Müller, Rainer, Prof. Dr.; Lucks, Jörn-Stefan, 2300  
Kiel, DE

⑤4 Arzneistoffträger aus festen Lipidteilchen-Feste Lipidnanosphären (SLN)

⑤7 Arzneistoffträger, der Teilchen aus Lipid, lipidähnlichem (lipoidem) Material oder Mischungen davon umfaßt, die einen Durchmesser von 10 nm bis 10 µm aufweisen und bei Raumtemperatur fest sind. Dieser Arzneistoffträger ermöglicht aufgrund seines festen Kerns eine kontrollierbare Freisetzung von Wirkstoffen über einen längeren Zeitraum, die Einarbeitung von hydrophilen Arzneistoffen in den festen Kern und eine relativ schnelle Abbaubarkeit, wobei keine toxischen Nebenprodukte entstehen.

DE 41 31 562 A 1

## Beschreibung

Die Erfindung betrifft einen Arzneistoffträger, dessen Dispersion in einem wäßrigen Medium, ein Verfahren zu seiner Herstellung und seine Verwendung. Insbesondere handelt es sich um einen Arzneistoffträger aus Lipid- oder Lipoidteilchen.

Auf dem Gebiet der Arzneimittelwirkstoffe wird ständig nach Trägern gesucht, die eine vielfältige Art der Applikation ermöglichen, d. h. in einer Form vorliegen, die es gestattet, das jeweilige Medikament auf die am besten geeignete Weise dem Körper zuzuführen, z. B. intravenös, intraarthrikulär, intramuskulär oder subkutan.

So sind beispielsweise Träger aus festen Mikroteilchen, Mikrosphären und Mikrokapseln bekannt (mittlerer Durchmesser im Mikrometerbereich) sowie Nanoteilchen und Nanokapseln (mittlerer Durchmesser im Nanometerbereich). Mikro- und Nanoteilchen bestehen aus einer festen Polymermatrix. Bei Mikro- und Nanokapseln sind flüssige oder feste Phasen von filmbildenden Polymeren umhüllt. Derartige Teilchen bestehen aus oder weisen Überzüge aus Polymeren wie Polylactiden (PLA), Polylactid-Glycoliden (PLA/GA) oder Polyalkylcyanoacrylaten auf. Polylactid und Polylactid-Glycolid als Teilchenmatrix und als Überzüge haben jedoch den Nachteil, daß sie nur sehr langsam abgebaut werden, d. h. der Abbau dauert Wochen bis Monate. Dies führt bei Mehrfachapplikation eines Arzneimittels mit diesem Träger zur Polymerakkumulation im Organismus und möglicherweise zu toxischen Effekten. Teilchen auf Basis von Polymeren wie Polyalkylcyanoacrylaten werden zwar innerhalb von 24 Stunden bis zu 80% im Organismus abgebaut, doch wird beim Abbau toxisches Formaldehyd frei. Zur Herstellung der Polymerteilchen müssen als Lösungsmittel für das Polymer beispielsweise Chlorkohlenwasserstoffe wie Dichlormethan eingesetzt werden, die ihrerseits wiederum toxisch sind (T.R. Tice und D.H. Lewis, Microencapsulation Process, US-PS 43 89 330). Mikroteilchen können darüberhinaus aufgrund ihrer Größe bei der intravenösen Injektion zu Embolien führen, so daß hiervon in der Regel abgesehen wird. Ein weiterer Nachteil von Polymerteilchen ist, daß beim Sterilisieren in einem Autoklaven die Glasktemperatur überschritten wird, so daß es zu einer Aggregation der Teilchen kommt. Derartige Arzneimittelträger bzw. Arzneimittel sind daher auf diese Weise nicht sterilisierbar und müssen auf dem mit Nachteilen behafteten Wege der Strahlensterilisation behandelt werden.

Bekannt sind ferner als Arzneistoffträger einsetzbare Fettemulsionen. Fettemulsionen sind Öl-in-Wasser-Emulsionen, bei denen die dispergierte (innere) Phase flüssig ist. In der Literatur werden derartige Fettemulsionen auch als "Lipid-Mikrosphären" und hochdisperse Fettemulsionen mit einer mittleren Teilchengröße im Nanometerbereich werden auch als "Nanoemulsionen" bezeichnet (H.G. Weder und M. Muetsch, Eur Pat. EP 90-8 10 436, Juni 1990). Diese Fettemulsionen bestehen insgesamt aus zwei flüssigen Phasen. Fettemulsionen geben inkorporierte Arzneistoffe nach Verdünnung durch Körperflüssigkeiten (z. B. nach Injektion ins Blut) relativ rasch frei. Die  $t_{1/2}$  (50%) liegt im Bereich von 30 bis 60 Sekunden, was mit der hohen Diffusionsgeschwindigkeit der Arzneistoffe im relativ niedrigviskosen Öl korreliert ist. Zusätzlich wird die flüssige dispergierte Phase der Fettemulsionen (= Öl) im Organismus innerhalb weniger Stunden vollständig metabolisiert, was zur schnellen Freisetzung auch von extrem lipophilen Substanzen aus dem Öl führt. Durch die rasche Freisetzung kann es auch zu sogenannten Wirkstoffpeaks im Plasma kommen, so daß aufgrund dieser kurzzeitigen Überdosierung toxische Nebenwirkungen möglich sind. Darüber hinaus ist der Verlust an Wirkstoff vor Erreichung des Zielorgans beim passiven Targeting zu Leber- und Milzmakrophagen relativ groß.

Durch P. Eldem, P. Speiser und A. Hincal, Pharmaceutical Research 8, 47-54 (1991) sind Mikropellets auf Lipidbasis bekannt, deren mittlerer Durchmesser wiederum im Mikrometerbereich liegt.

Bekannt sind auch Arzneistoffträger, bei denen Liposomen oder Liposomenähnliche oder -analoge Substanzen wie Niosomen mit einem wäßrigen, flüssigen Kern von einer oder mehreren Phospholipiddoppelmembranen umgeben sind.

Darüber hinaus sind subpartikuläre oder halbparkuläre Systeme bekannt, bei denen Substanzen mit Hilfe von Lösungsvermittlern wie Tensiden soweit gelöst werden, daß sich Mizellen oder Mischmizellen bilden. Hierbei handelt es sich nicht mehr um Dispersionen sondern bereits um Lösungen.

Der Erfindung liegt daher die Aufgabe zugrunde, einen Arzneistoffträger zur Verfügung zu stellen, der eine Dispersion von Teilchen in einem wäßrigen Medium bilden kann, wobei die Teilchen bei Raumtemperatur fest und biologisch abbaubar sind und außerdem aus Komponenten bestehen, die eine geringe oder keine Toxizität aufweisen. Bei der Herstellung des Arzneistoffträgers sollen ferner keine toxischen Hilfsstoffe wie Dichlormethan oder ähnliche benötigt werden. Ferner soll ein Verfahren zur Herstellung dieses Arzneistoffträgers zur Verfügung gestellt werden.

Die erfindungsgemäße Aufgabe wird gemäß Anspruch 1 durch einen Arzneistoffträger gelöst, der Teilchen aus Lipid- oder lipidähnlichem (lipoidem) Material oder Mischungen davon umfaßt, die einen Durchmesser von 10 nm bis 10 µm aufweisen und bei Raumtemperatur fest sind.

Bevorzugte Ausgestaltungen dieses Arzneistoffträgers sind Gegenstand der Unteransprüche.

Bei dem Arzneistoffträger handelt es sich um bei Raumtemperatur (d. h. ca. 20°C) feste Teilchen mit einer Größe im Nanometerbereich. Derartige Teilchen können als "feste Lipidnanosphären" (solid lipid nanospheres - SLN) bezeichnet werden. Diese Teilchen können in einem wäßrigen Medium dispergiert werden, so daß sich eine Fest/Flüssig-Dispersion ergibt. Die Teilchengröße der dispergierten Phase bewegt sich im Bereich von > 10 nm bis zu wenigen Mikrometern (ca. 10 µm). Die mittlere Teilchengröße (Durchmesser bestimmt mittels Photonenkorrelationsspektroskopie) liegt überwiegend im Bereich von 100 nm bis 1000 nm, insbesondere 200 bis 800 nm.

Die SLN bestehen aus Lipiden oder lipidähnlichen Substanzen, die vom Organismus wie Fett aus Nahrungsmitteln abgebaut werden können. Der Abbau von Lipiden erfolgt schneller als der Abbau von synthetischen Polymeren wie PLA, PLA/GA. Vorteilhafterweise entstehen ferner beim Abbau bzw. der Verstoffwechselung von Lipiden keine toxischen Metabolite wie es bei Teilchen auf Polyalkylcyanoacrylatbasis der Fall ist, Diesbezüg-

lich wird auf die Toxikologie der seit den 50er Jahren in der parenteralen Ernährung verwendeten Fettemulsionen verwiesen.

Da es sich bei den SLN um feste Lipidteilchen mit entsprechend hoher Viskosität handelt, ist die Diffusions- und Freisetzungsgeschwindigkeit eines darin eingeschlossenen Wirkstoffs reduziert. Somit ist es im Gegensatz zu Fettemulsionen mit flüssiger dispergierter Phase möglich, die Einstellung einer kontrollierten Freisetzung über einen längeren Zeitraum zu erreichen. Aufgrund der längeren Freisetzungszeit wird die Bildung von Plasmapeaks des jeweiligen Wirkstoffs vermieden, so daß die aufgrund derartiger Spitzenwerte eintretenden Nebenwirkungen ausbleiben. Ferner ist der Verlust an Wirkstoff nach Applikation und vor Erreichung des jeweiligen Zielorgans aufgrund der verzögerten Freisetzung geringer als bei Fettemulsionen, bei denen die Wirkstoffe vergleichsweise schnell freigesetzt werden.

Der oder die Wirkstoffe sind in den Lipid- oder Lipoidteilchen gelöst oder dispergiert. Ferner können sie an deren Oberfläche adsorbiert sein. Aufgrund des Feststoffcharakters können auch hydrophile Wirkstoffe in Form einer wäßrigen Wirkstofflösung in die Lipid- oder Lipoidphase eingearbeitet werden. Nach dieser Einarbeitung und der anschließenden Dispergierung der erhaltenen SLN in dem wäßrigen Dispersionsmedium entsteht ein System W/F/W, d. h. Wasser in Fett in Wasser. Der Lipidkern schließt hierbei die wäßrige Arzneistofflösung aufgrund seines festen Aggregatzustandes besser ein als es bei vergleichbaren multiplen Emulsionen Wasser in Öl in Wasser (W/O/W) möglich ist.

Ein weiterer Vorteil der festen Lipidnanosphären ist, daß sie im Gegensatz zu Teilchen aus Polymer in einem Autoklaven sterilisierbar sind, ohne daß es zu einer Aggregation der Teilchen kommt. Auf diese Weise können die mit der Strahlensterilisation verbundenen Nachteile umgangen werden.

Im Gegensatz zu Mikroteilchen aus dem Mikrometerbereich sind die SLN aufgrund ihrer geringen Teilchengröße im Nanometerbereich auch problemlos ohne Gefahr der Embolie intravenös injizierbar.

Bei ihrer Herstellung müssen keine toxischen Hilfsstoffe wie z. B. leicht flüchtige Chlorkohlenwasserstofflösungsmittel eingesetzt werden.

Der erfindungsgemäße Arzneistoffträger kann auf folgende Weisen hergestellt werden:

1. Dispergieren der inneren Phase (des Lipids oder Lipoids) in geschmolzenem oder erweichtem Zustand. Die Dispergierung erfolgt oberhalb der Raumtemperatur und kann durch verschiedene, beispielsweise die unten beschriebenen Verfahren bewirkt werden.
2. Dispergieren der festen inneren Phase in festem Zustand. Die feste Phase wird hierfür fein zerkleinert und in Wasser oder in einem wäßrigen Medium dispergiert.

Der dispergierte, bei Raumtemperatur feste Lipid- oder Lipoidkern wurde zuvor mit einem oder mehreren Arzneistoffen beladen. Dies kann dadurch erfolgen, daß der Wirkstoff in dem Lipid/Lipoid gelöst oder dispergiert wird, an dessen Oberfläche adsorbiert wird oder in Form einer wäßrigen Lösung in dem Lipid/Lipoid dispergiert wird.

Als dispergierte Phase können Lipide und Lipoide im weitesten Sinne als Einzelverbindungen oder als Mischungen eingesetzt werden. Beispiele hierfür schließen natürliche und synthetische Triglyceride oder deren Mischungen, Mono- und Diglyceride alleine oder in Mischung untereinander oder mit z. B. Triglyceriden, natürlichen und synthetische Wachse, Fettalkohole einschließlich ihrer Ester und Ether sowie Lipidpeptide ein. Insbesondere sind synthetische Mono-, Di- und Triglyceride als Einzelsubstanzen oder in Mischung (z. B. Hartfett), Glycerintrifettsäureester (z. B. Glycerintrilaurat, -myristat, -palmitat und -stearat) und Wachse wie z. B. Cetylpalmitat und Cera alba (gebleichtes Wachs, DAB 9) geeignet.

Falls es zur Herstellung stabiler Dispersionen erforderlich sein sollte, dispersionsstabilisierende Zusätze zu verwenden, können diese zur Stabilisierung der Teilchen in Form von Reinsubstanzen oder in Form von Mischungen eingesetzt werden. Als stabilisierende Substanzen kommen in Frage:

- a) Tenside, insbesondere ethoxylierte Sorbitanfettsäureester, Blockpolymere und Blockcopolymere (wie z. B. Poloxamere und Poloxamine), Polyglycerinether und -ester, Lecithine verschiedenen Ursprungs (z. B. Ei- oder Sojalecithin), chemisch modifizierte Lecithine (z. B. hydriertes Lecithin) als auch Phospholipide und Sphingolipide, Mischungen von Lecithinen mit Phospholipiden, Sterine (z. B. Cholesterin und Cholesterinderivate sowie Stigmasterin), Ester und Ether von Zuckern oder Zuckeralkoholen mit Fettsäuren oder Fettalkoholen (z. B. Saccharosemonostearat),
- b) sterisch stabilisierende Substanzen wie Poloxamere und Poloxamine (Polyoxyethylen-polyoxypropylen-Blockpolymere), ethoxylierte Sorbitanfettsäureester, ethoxylierte Mono- und Diglyceride, ethoxylierte Lipide und Lipoide, ethoxylierte Fettalkohole oder Fettsäuren und
- c) Ladungsstabilisatoren bzw. Ladungsträger wie z. B. Dicytylphosphat, Phosphatidylglycerin sowie gesättigte und ungesättigte Fettsäuren, Natriumcholat, Aminosäuren oder Peptisatoren wie Natriumcitrat (siehe J. S. Lucks, B.W. Müller, R.H. Müller, Int. J. Pharmaceutics 63, 183—188 (1990)).

Als äußere Phase (kontinuierliche Phase, Dispersionsmittel) werden Wasser oder wäßrige Medien eingesetzt. Die wäßrigen Medien können hierbei nicht-isotonisch oder isotonisch sein. Als wäßrige Medien kommen Mischungen von Wasser mit einer oder mehreren anderen Komponenten wie beispielsweise Glycerin, Mannose, Glucose, Fructose, Xylose, Mannit, Sorbit, Xylit oder andere Polyole sowie Elektrolyte wie Natriumchlorid in Frage.

Die Herstellung der SLN erfolgt in der Regel durch Dispergieren der inneren Phase (des Lipids oder Lipoids), in der äußeren Phase (Wasser oder wäßriges Medium) oberhalb der Raumtemperatur ( $> 20^{\circ}\text{C}$ ). Die Temperatur wird so gewählt, daß sich die zu dispergierende Substanz im flüssigen Zustand befindet oder zumindest im

erweichten Zustand vorliegt. Bei vielen Lipiden erfolgt die Dispergierung somit bei 70 bis 80°C. Die Herstellung erfolgt meist in zwei Schritten:

1. Herstellen einer Vordispersion, z. B. mit einem Rührer oder einem Rotor-Stator-Dispergierer (z. B. Ultra Turrax). Falls es erforderlich ist, erfolgt der Zusatz einer oder mehrerer dispersionsstabilisierender Substanzen.
2. Anschließend Dispergierung bei erhöhtem Druck in einem Hochdruckhomogenisator (z. B. ein Spalthomogenisator wie APV Gaulin oder French Press, ein Hochgeschwindigkeitshomogenisator wie der Mikrofluidizer) oder durch Ultraschallung (z. B. durch Ultraschallstäbe von Branson, Labsonic). Bei gut dispergierbaren Systemen kann Schritt 1 entfallen.

Die Einarbeitung des oder der Wirkstoffe kann nach verschiedenen Methoden erfolgen. Beispielfhaft seien genannt:

1. Lösen des Wirkstoffs in der inneren Phase.
2. Lösen des Wirkstoffs in einem mit der inneren Phase mischbaren Lösungsmittel und Zugabe dieser Wirkstofflösung zur inneren Phase. Anschließend wird gegebenenfalls das Lösungsmittel teilweise oder vollständig entfernt.
3. Dispergieren des Wirkstoffs in der inneren Phase (z. B. durch Dispergieren eines Feststoffs oder gezielte Präzipitation).
4. Lösen des Wirkstoffs in der äußeren, wäßrigen Phase (z. B. amphiphile Substanzen) und Einbindung des Wirkstoffs in einen die Teilchen stabilisierenden Tensidfilm während der Herstellung.
5. Adsorption des Wirkstoffs an der Teilchenoberfläche.
6. Lösen des Wirkstoffs in der Lipid-/lipoiden Phase mittels eines Lösungsvermittlers (z. B. eines Blockcopolymers oder Sorbitanfettsäureesters), anschließende Dispergierung der Lipid-/lipoiden Phase zur Herstellung der Vordispersion. Der Wirkstoff liegt dann in den SLN als feste Lösung vor.
7. Einarbeiten von wäßrigen Wirkstofflösungen in die Lipid-/lipoiden Phase und anschließende Dispergierung der Lipid-/lipoiden Phase zur Herstellung der Vordispersion, so daß ein System W/F/W entsteht, das den multiplen Emulsionen analog ist.

Die Sterilisierung kann nach Verfahren erfolgen, die in den Arzneibüchern beschrieben sind, z. B. durch Autoklavieren (121°C, 2 bar, DAB 9) oder nach sonstigen anerkannten Verfahren.

Die Anwendungsgebiete für den erfindungsgemäßen Arzneistoffträger mit den festen Lipidnanosphären sind vielfältig. Beispielsweise kann er zur parenteralen, enteralen, pulmonalen und topischen (nasal, dermal, intraocular) und in Körperhöhlen Arzneistoffapplikationen verwendet werden.

Bei der parenteralen Applikation handelt es sich insbesondere um:

1. Intravenöse Gabe (Targeting zu Leber, Milz und Knochenmark, im Blut zirkulierenden Teilchen mit kontrollierter Freisetzung von Wirkstoffen, z. B. Peptidarzneistoffe, Cytostatika, Immunstimulantien, Wachstumsfaktoren wie der Colony Stimulating Factor (Leukozytenregulation) und der Growth Factor.
2. Intramuskuläre Gabe (Depotformen für verlängerte oder langanhaltende Abgabe von Wirkstoffen, z. B. Peptidarzneistoffen oder Hormonen).
3. Intraarthrikuläre Gabe (z. B. für Antirheumatika und Immunsuppressiva bei Arthritis).
4. Intrakavitale Gabe (z. B. für Cytostatika und Peptidarzneistoffe für Krebsformen im Peritoneum und in der Pleurahöhle) und
5. Subkutane Gabe (z. B. Depotformen für Cytostatika bei Hautkrebs).

Die enteralen Applikationsformen dienen insbesondere zur

1. Einarbeitung von lipidlöslichen Vitaminen,
2. lymphatischen Adsorption (z. B. Wirkstoff-Targeting von Cytostatika zu den Lymphknoten),
3. Präsentation von Antigenen (z. B. orale Immunisierung mit Hilfe der Peyerschen Plaques) und
4. Aufnahme von Peptidarzneistoffen mit Hilfe von M-Zellen.

Als pulmonale Applikationsformen kommen insbesondere in Betracht:

1. Aerosole, Dosieraerosole (Versprühen der wäßrigen SLN-Dispersion),
2. Instillation der Dispersion.

Als topische Anwendung seien beispielhaft

1. dermatologische Arzneimittel zur Applikation von z. B. Cortikoiden und Antimykotika,
2. Augentropfen oder Augengele, z. B. für  $\beta$ -Blocker, aber auch
3. Kosmetika analog den liposomalen Präparaten genannt.

Die Erfindung wird in den folgenden Beispielen näher erläutert.

## Beispiel 1

10,0 g Cera Alba (gebleichtes Wachs)  
 2,5 g Poloxamer 188 (Polyoxyethylen-polyoxypropylen-Blockpolymer)  
 0,1 g Dicetylphosphat  
 87,4 g Wasser für Injektionszwecke

5

Cera alba und Dicetylphosphat wurden auf 700 erwärmt und mit der ebenfalls auf 70°C erwärmten Lösung von Poloxamer 188 in Wasser für Injektionszwecke gemischt. Die Mischung wurde mit Hilfe eines Ultra Turrax bei 70°C vordispersiert. Die so erhaltene Vordispersion wurde anschließend durch einen auf 70°C temperierten APV Gaulin Hochdruckhomogenisator gegeben (5 Zyklen mit 500 bar). Es wurde eine SLN-Dispersion mit einem mittleren Durchmesser von 216 nm erhalten. Der Polydispersitätsindex als Maß für die Breite der Teilchengrößenverteilung betrug 0,143 (PCS-Photonenkorrelationspektroskopie). Alle Partikel waren kleiner als 6,0 µm (vermessen mit einem Sympatek Laserdiffraktometer).

15

## Beispiel 2

10,0 g Cetylpalmitat  
 2,5 g Poloxamer 188  
 87,5 g Wasser für Injektionszwecke

20

Die Herstellung erfolgte wie unter Beispiel 1 beschrieben. Der mittlere Durchmesser betrug 215 nm, der Polydispersitätsindex 0,131 (PCS-Daten). Alle Partikel waren kleiner als 4,2 µm (Laserdiffraktometer).

## Beispiel 3

25

10,0 g Cetylpalmitat  
 2,5 g Lipoid S 75 (Sojalecithin mit 75% Phosphatidylcholin)  
 0,1 g Dicetylphosphat  
 87,4 g Wasser für Injektionszwecke

30

Die Herstellung erfolgte wie unter Beispiel 1 beschrieben, jedoch wurde Lipoid S 75 in der erwärmten Lipidphase dispergiert. Der mittlere Durchmesser betrug 183 nm, der Polydispersitätsindex 0,133 (PCS-Daten). Alle Partikel waren kleiner als 8,6 µm (Laserdiffraktometer).

35

## Beispiel 4

10,5 g Glycerintrilaurat (Dynasan®112)  
 2,5 g Poloxamer 188  
 87,5 g Wasser für Injektionszwecke

40

Die Herstellung erfolgte wie unter Beispiel 1 beschrieben. Der mittlere Durchmesser betrug 199 nm, der Polydispersitätsindex 0,180 (PCS-Daten). Alle Partikel waren kleiner als 7,2 µm (Laserdiffraktometer).

## Beispiel 5

45

10,0 g Cetylpalmitat  
 2,5 g Poloxamer 188  
 0,5 g Dicetylphosphat  
 87,0 g Wasser für Injektionszwecke

50

Die Herstellung erfolgte wie unter Beispiel 1 beschrieben. Die Kenndaten vor und nach der Autoklavierung belegen die Anwendbarkeit der Sterilisationsmethode;

	mittlerer Durchmesser	Polydisper- sitätsindex	alle Partikel kleiner als
vor Sterilisation	215 nm	0,131	4,2 µm
nach Sterilisation	214 nm	0,109	3,0 µm

55

60

## Beispiel 6

Als Modellarzneistoff wurden 0,25 g Tetracainbase in die Rezeptur Nr. 5 eingearbeitet.  
 Die Herstellung erfolgte wie unter Beispiel 1 beschrieben. Der mittlere Durchmesser betrug 218 nm, der Polydispersitätsindex 0,186 (PCS-Daten). Alle Partikel waren kleiner als 10,2 µm (Laserdiffraktometer).  
 Die Arzneistoffbeladung betrug 92,8%

65

Die Teilchen können ferner bei Verwendung hydrolyseempfindlicher Wirkstoffe lyophilisiert oder sprühgetrocknet werden.

Die Erfindung umfaßt auch das Verfahren zur Herstellung des beschriebenen Arzneimittelträgers sowie dessen Verwendung zur Applikation von Arzneimittelwirkstoffen.

Insgesamt gesehen, kombinieren die festen Lipidnanosphären die Vorteile von Polymernanopartikeln (fester Kern, kontrollierbare Freisetzung über einen längeren Zeitraum, Einarbeitungsmöglichkeit für hydrophile Arzneistoffe) mit den Vorteilen von parenteralen Fettemulsionen (relativ schnelle Abbaubarkeit, geringe bzw. keine Toxizität, Herstellung im industriellen Maßstab mit bei der Emulsionsproduktion etablierten Techniken, problemlose Sterilisation durch Autoklavieren) unter Umgehung der Nachteile von Nanopartikeln (zu langsamer Abbau in vivo bzw. toxische Abbauprodukte, fehlende Scaling-up-Möglichkeit in der Produktion) und der Nachteile von Fettemulsionen (z. B. sehr schnelle Metabolisierung, sehr schnelle Arzneistofffreisetzung).

#### Patentansprüche

1. Arzneistoffträger, der Teilchen aus Lipid, lipidähnlichem (lipoidem) Material oder Mischungen umfaßt, die einen Durchmesser von 10 nm bis 10 µm aufweisen und bei Raumtemperatur fest sind.
2. Träger nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Teilchen einen mittleren Durchmesser von 100 bis 1000 nm aufweisen.
3. Träger nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß das Teilchenmaterial Mono-, Di- und Triglyceride, Fettalkohole, deren Ester oder Ether, Wachse und Lipidpeptide sowie Mischungen derselben umfaßt.
4. Träger nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß das Triglycerid Glycerintrilaurat, -myristat, -palmitat und -stearat, der Fettalkohol Cetyl- und Stearylalkohol und das Wachs Cetylpalmitat sowie gebleichtes Bienenwachs umfassen.
5. Träger nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß er außerdem eine oder mehrere dispersionsstabilisierende Substanzen umfaßt.
6. Träger nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß die stabilisierenden Substanzen Verbindungen aus der Reihe der Poloxamere, Poloxamine, ethoxylierten Mono- und Diglyceride, ethoxylierten Lipide und Lipide, ethoxylierten Fettalkohole und Alkylphenole, ethoxylierten Fettsäureester, Polyglycerinether und -ester, Lecithine, Ester und Ether von Zuckern oder Zuckeralkoholen mit Fettsäuren oder Fettalkoholen, Phospholipide und Sphingolipide, Sterine, deren Ester oder Ether sowie der Mischungen dieser Verbindungen umfassen.
7. Träger nach Anspruch 5 oder 6, dadurch gekennzeichnet, daß die stabilisierende Substanz Eilecithin, Sojalecithin oder hydriertes Lecithin, deren Mischungen oder Mischungen aus einem oder beiden Lecithinen mit einer oder mehreren Phospholipidkomponenten, Cholesterin, Cholesterinpalmitat, Stigmasterin oder andere Sterine umfaßt.
8. Träger nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß er außerdem Ladungsstabilisatoren umfaßt.
9. Träger nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß die Ladungsstabilisatoren Dicetylphosphat, Phosphatidylglycerol, gesättigte oder ungesättigte Fettsäuren, Natriumcholat, Peptisatoren oder Aminosäuren umfassen.
10. Träger nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Teilchen in destilliertem Wasser oder einem wäßrigen Medium mit Zusätzen aus Elektrolyten, Mono- und Disacchariden, Polyolen oder deren Mischungen dispergiert sind.
11. Träger nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, daß die Zusätze Natriumchlorid, Mannose, Glucose, Fructose, Xylose, Mannit, Sorbit, Xylit und Glycerin umfassen.
12. Träger nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Teilchen lyophilisiert oder sprühgetrocknet sind.
13. Träger nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß er keinen, einen oder mehrere Wirkstoffe umfaßt.
14. Träger nach Anspruch 13, dadurch gekennzeichnet, daß der oder die Wirkstoffe in den Teilchen gelöst oder dispergiert sind, an deren Oberfläche adsorbiert sind oder als wäßrige Lösung in den Teilchen dispergiert sind.
15. Verfahren zur Herstellung des Arzneistoffträgers gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß entweder die inneren Phase (das Lipid oder Lipoid) in geschmolzenem oder erweichtem Zustand in dem Dispersionsmittel (Wasser oder wäßriges Medium) dispergiert wird oder die inneren Phase in festem Zustand, wobei die feste Phase fein zerkleinert ist, in dem Dispersionsmittel dispergiert wird.
16. Verwendung des Arzneistoffträgers gemäß Anspruch 1 zur Applikation von Arzneimittelwirkstoffen.

Die Erfindung betrifft einen Arzneistoffträger, dessen Dispersion in einem wässrigen Medium, ein Verfahren zu seiner Herstell und seine Verwendung. Insbesondere handelt es sich um einen Arzneistoffträger aus Lipid- oder Lipoidteilchen.

Auf dem Gebiet der Arzneimittelwirkstoffe wird ständig nach Trägern gesucht, die eine vielfältige Art der Applikation ermöglichen, d. h. in einer Form vorliegen, die es gestattet, das jeweilige Medikament auf die am besten geeignete Weise dem Körper zuzuführen, z. B. intravenös, intraarthrikulär, intramuskulär oder subkutan.

So sind beispielsweise Träger aus festen Mikroteilchen, Mikrosphären und Mikrokapseln bekannt (mittlerer Durchmesser im Mikrometerbereich) sowie Nanoteilchen und Nanokapseln (mittlerer Durchmesser im Nanometerbereich). Mikro- und Nanoteilchen bestehen aus einer festen Polymermatrix. Bei Mikro- und Nanokapseln sind flüssige oder feste Phasen von filmbildenden Polymeren umhüllt. Derartige Teilchen bestehen aus oder weisen Überzüge aus Polymeren wie Polylactiden (PLA), Polylactid-Glycoliden (PLA/GA) oder Polyalkylcyanoacrylaten auf. Polylactid und Polylactid-Glycolid als Teilchenmatrix und als Überzüge haben jedoch den Nachteil, dass sie nur sehr langsam abgebaut werden, d. h. der Abbau dauert Wochen bis Monate. Dies führt bei Mehrfachapplikation eines Arzneimittels mit diesem Träger zur Polymerakkumulation Organismus und möglicherweise zu toxischen Effekten. Teilchen auf Basis von Polymeren wie Polyalkylcyanoacrylaten werden zwar innerhalb von 24 Stunden bis zu 80% im Organismus abgebaut, doch wird beim Abbau toxisches Formaldehyd frei. Zur Herstellung der Polymerteilchen müssen als Lösungsmittel für das Polymer beispielsweise Chlorkohlenwasserstoffe wie Dichlormethan eingesetzt werden, die ihrerseits wiederum toxisch sind (T.R. Tice und D.H. Lewis, Microencapsulation Process, US-PS 43 89 330). Mikroteilchen können darüberhinaus aufgrund ihrer Grösse bei der intravenösen Injektion zu Embolien führen, so dass hiervon in der Regel abgesehen wird. Ein weiterer Nachteil von Polymerteilchen ist, dass beim Sterilisieren in einem Autoklaven die Glasterperatur überschritten wird, so dass es zu einer Aggregation der Teilchen kommt. Derartige Arzneimittelträger bzw. Arzneimittel sind daher auf diese Weise nicht sterilisierbar und müssen auf dem mit Nachteilen behafteten Wege der Strahlensterilisation behandelt werden.

Bekannt sind ferner als Arzneistoffträger einsetzbare Fettemulsionen. Fettemulsionen sind Öl-in-Wasser-Emulsionen, bei denen die dispergierte (innere) Phase flüssig ist. In der Literatur werden derartige Fettemulsionen auch als "Lipid-Mikrosphären" und hochdisperse Fettemulsionen mit einer mittleren Teilchengrösse im Nanometerbereich werden auch als "Nanoemulsionen" bezeichnet (H.G. Weder und M. Muetsch, Eur Pat. EP 90-8 10 436, Juni 1990). Diese Fettemulsionen bestehen insgesamt aus zwei flüssigen Phasen. Fettemulsionen geben inkorporierte Arzneistoffe nach Verdünnung durch Körperflüssigkeiten (z. B. nach Injektion ins Blut) relativ rasch frei. Die  $t_{1/2}$  (50%) liegt im Bereich von 30 bis 60 Sekunden, was mit der hohen Diffusionsgeschwindigkeit der Arzneistoffe im relativ niedrigviskosen Öl korreliert ist. Zusätzlich wird die flüssige dispergierte Phase der Fettemulsionen (= Öl) im Organismus innerhalb weniger Stunden vollständig metabolisiert, was zur schnellen Freisetzung auch von extrem lipophilen Substanzen aus dem Öl führt. Durch die rasche Freisetzung kann es auch zu sogenannten Wirkstoffpeaks im Plasma kommen, so dass aufgrund dieser kurzzeitigen Überdosierung toxische Nebenwirkungen möglich sind. Darüber hinaus ist der Verlust an Wirkstoff vor Erreichung des Zielorgans beim passiven Targeting zu Leber- und Milzmakrophagen relativ gross.

Durch P. Eldem, P. Speiser und A. Hincal, Pharmaceutical Research 8, 47-54 (1991) sind Mikropellets auf Lipidbasis bekannt, deren mittlerer Durchmesser wiederum im Mikrometerbereich liegt.

Bekannt sind auch Arzneistoffträger, bei denen Liposomen oder Liposomenähnliche oder -analoge Substanzen wie Niosomen mit einem wässrigen, flüssigen Kern von einer oder mehreren Phospholipiddoppelmembranen umgeben sind.

Darüber hinaus sind subpartikuläre oder halbpartikuläre Systeme bekannt, bei denen Substanzen mit Hilfe von Lösungsvermittlern wie Tensiden soweit gelöst werden, dass sich Mizellen oder Mischmizellen bilden. Hierbei handelt es sich nicht mehr um Dispersio sondern bereits um Lösungen.

Der Erfindung liegt daher die Aufgabe zugrunde, einen Arzneistoffträger zur Verfügung zu stellen, der eine Dispersion von Teilchen in einem wässrigen Medium bilden kann, wobei die Teilchen bei Raumtemperatur fest und biologisch abbaubar sind und ausserdem aus Komponenten bestehen, die eine geringe oder keine Toxizität aufweisen. Bei der Herstellung des Arzneistoffträgers sollen ferner keine toxischen Hilfsstoffe wie Dichlormethan oder ähnliche benötigt werden. Ferner soll ein



Verfahren zur Herstellung dieses Arzneistoffträgers zur Verfügung gestellt werden.

Die erfindungsgemässe Aufgabe wird gemäss Anspruch 1 durch einen Arzneistoffträger gelöst, der Teilchen aus Lipid- oder lipidähnlichem (lipoidem) Material oder Mischungen davon umfasst, die einen Durchmesser von 10 nm bis 10  $\mu$ m aufweisen und bei Raumtemperatur fest sind.

Bevorzugte Ausgestaltungen dieses Arzneistoffträgers sind Gegenstand der Unteransprüche.

Bei dem Arzneistoffträger handelt es sich um bei Raumtemperatur (d. h. ca. 20 DEG C) feste Teilchen mit einer Grösse im Nanometerbereich. Derartige Teilchen können als "feste Lipidnanosphären" (solid lipid nanospheres - SLN) bezeichnet werden. Diese Teilchen können in einem wässrigen Medium dispergiert werden, so dass sich eine Fest/Flüssig-Dispersion ergibt. Die Teilchengrösse der dispergierten Phase bewegt sich im Bereich von >10 nm bis zu wenigen Mikrometern (ca. 10  $\mu$ m). Die mittlere Teilchengrösse (Durchmesser bestimmt mittels Photonenkorrelationsspektroskopie) liegt überwiegend im Bereich von 100 nm bis 1000 nm, insbesondere 200 bis 800 nm.

Die SLN bestehen aus Lipiden oder lipidähnlichen Substanzen, die vom Organismus wie Fett aus Nahrungsmitteln abgebaut werden können. Der Abbau von Lipiden erfolgt schneller als der Abbau von synthetischen Polymeren wie PLA, PLA/GA. Vorteilhafterweise entstehen ferner beim Abbau bzw. der Verstoffwechselung von Lipiden keine toxischen Metabolite wie es bei Teilchen auf Polyalkylcyanacrylatbasis der Fall ist. Diesbezüglich wird auf die Toxikologie der seit den 50er Jahren in der parenteralen Ernährung verwendeten Fettemulsionen verwiesen.

Da es sich bei den SLN um feste Lipidteilchen mit entsprechend hoher Viskosität handelt, ist die Diffusions- und Freisetzungsgeschwindigkeit eines darin eingeschlossenen Wirkstoffs reduziert. Somit ist es im Gegensatz zu Fettemulsionen mit flüssiger dispergierter Phase möglich, die Einstellung einer kontrollierten Freisetzung über einen längeren Zeitraum zu erreichen. Aufgrund der längeren Freisetzungszeit wird die Bildung von Plasmapeaks des jeweiligen Wirkstoffs vermieden, so dass die aufgrund derartiger Spitzenwerte eintretenden Nebenwirkungen ausbleiben. Ferner ist der Verlust an Wirkstoff nach Applikation und vor Erreichung des jeweiligen Zielorgans aufgrund der verzögerten Freisetzung geringer als bei Fettemulsionen, bei denen die Wirkstoffe vergleichsweise schnell freigesetzt werden.

Der oder die Wirkstoffe sind in den Lipid- oder Lipidteilchen gelöst oder dispergiert. Ferner können sie an deren Oberfläche adsorbiert sein. Aufgrund des Feststoffcharakters können auch hydrophile Wirkstoffe in Form einer wässrigen Wirkstofflösung in die Lipid- oder Lipidphase eingearbeitet werden. Nach dieser Einarbeitung und der anschliessenden Dispergierung der erhaltenen SLN in dem wässrigen Dispersionsmedium entsteht ein System W/F/W, d. h. Wasser in Fett in Wasser. Der Lipidkern schliesst hierbei die wässrige Arzneistofflösung aufgrund seines festen Aggregatzustandes besser ein als es bei vergleichbaren multiplen Emulsionen Wasser in Öl in Wasser (W/Ö/W) möglich ist.

Ein weiterer Vorteil der festen Lipidnanosphären ist, dass sie im Gegensatz zu Teilchen aus Polymer in einem Autoklaven sterilisierbar sind, ohne dass es zu einer Aggregation der Teilchen kommt. Auf diese Weise können die mit der Strahlensterilisation verbundenen Nachteile umgangen werden.

Im Gegensatz zu Mikroteilchen aus dem Mikrometerbereich sind die SLN aufgrund ihrer geringen Teilchengrösse im Nanometerbereich auch problemlos ohne Gefahr der Embolie intravenös injizierbar.

Bei ihrer Herstellung müssen keine toxischen Hilfsstoffe wie z. B. leicht flüchtige Chlorkohlenwasserstofflösungsmittel eingesetzt werden.

Der erfindungsgemässe Arzneistoffträger kann auf folgende Weisen hergestellt werden:

1. Dispergieren der inneren Phase (des Lipids oder Lipoids) in geschmolzenem oder erweichtem Zustand. Die Dispergierung erfolgt oberhalb der Raumtemperatur und kann durch verschiedene, beispielsweise die unten beschriebenen Verfahren bewirkt werden
2. Dispergieren der festen inneren Phase in festem Zustand. Die feste Phase wird hierfür fein zerkleinert und in Wasser oder in einem wässrigen Medium dispergiert.

Der dispergierte, bei Raumtemperatur feste Lipid- oder Lipidkern wurde zuvor mit einem oder mehreren Arzneistoffen beladen. Dies kann dadurch erfolgen, dass der Wirkstoff in dem Lipid/Lipoid



gelöst oder dispergiert wird, an dessen Oberfläche adsorbiert wird oder in Form einer wässrigen Lösung in dem Lipid/Lipoid dispergiert wird.

Als dispergierte Phase können Lipide und Lipoide im weitesten Sinne als Einzelverbindungen oder als Mischungen eingesetzt werden. Beispiele hierfür schliessen natürliche und synthetische Triglyceride oder deren Mischungen, Mono- und Diglyceride alleine oder in Mischung untereinander oder mit z. B. Triglyceriden, natürliche und synthetische Wachse, Fettalkohole einschliesslich ihrer Ester und Ether sowie Lipidpeptide ein. Insbesondere sind synthetische Mono-, Di- und Triglyceride als Einzelsubstanzen oder in Mischung (z. B. Hartfett), Glycerintrifettsäureester (z. B. Glycerintrilaurat, -myristat, -palmitat und -stearat) und Wachse wie z. B. Cetylpalmitat und Cera alba (gebleichtes Wachs, DAB 9) geeignet.

Falls es zur Herstellung stabiler Dispersionen erforderlich sein sollte, dispersionsstabilisierende Zusätze zu verwenden, können diese zur Stabilisierung der Teilchen in Form von Reinsubstanzen oder in Form von Mischungen eingesetzt werden. Als stabilisierende Substanzen kommen in Frage:

- a) Tenside, insbesondere ethoxylierte Sorbitanfettsäureester, Blockpolymere und Blockcopolymere (wie z. B. Poloxamere und Poloxamine), Polyglycerinether und -ester, Lecithine verschiedenen Ursprungs (z. B. Ei- oder Sojalecithin), chemisch modifizierte Lecithine (z. B. hydriertes Lecithin) als auch Phospholipide und Sphingolipide, Mischungen von Lecithinen mit Phospholipiden, Sterine (z. B. Cholesterin und Cholesterinderivate sowie Stigmasterin), Ester und Ether von Zuckern oder Zuckeralkoholen mit Fettsäuren oder Fettalkoholen (z. B. Saccharosemonostearat),
- b) sterisch stabilisierende Substanzen wie Poloxamere und Poloxamine (Polyoxyethylen-polyoxypropylen-Blockpolymere), ethoxylierte Sorbitanfettsäureester, ethoxylierte Mono- und Diglyceride, ethoxylierte Lipide und Lipoide, ethoxylierte Fettalkohole oder Fettsäuren und
- c) Ladungsstabilisatoren bzw. Ladungsträger wie z. B. Dicetylphosphat, Phosphatidylglycerin sowie gesättigte und ungesättigte Fettsäuren, Natriumcholeat, Aminosäuren oder Peptisatoren wie Natriumcitrat (siehe J. S. Lucks, B.W. Müller, R.H. Müller, Int. J. Pharmaceutics 63, 183-188 (1990)).

Als äussere Phase (kontinuierliche Phase, Dispersionsmittel) werden Wasser oder wässrige Medien eingesetzt. Die wässrigen Medien können hierbei nicht-isotonisch oder isotonisch sein. Als wässrige Medien kommen Mischungen von Wasser mit einer oder mehreren anderen Komponenten wie beispielsweise Glycerin, Mannose, Glucose, Fructose, Xylose, Mannit, Sorbit, Xylit oder andere Polyole sowie Elektrolyte wie Natriumchlorid in Frage.

Die Herstellung der SLN erfolgt in der Regel durch Dispergieren der inneren Phase (des Lipids oder Lipoids), in der äusseren Phase (Wasser oder wässriges Medium) oberhalb der Raumtemperatur (>20 DEG C). Die Temperatur wird so gewählt, dass sich die zu dispergierende Substanz im flüssigen Zustand befindet oder zumindest im erweichten Zustand vorliegt. Bei vielen Lipiden erfolgt die Dispergierung somit bei 70 bis 80 DEG C. Die Herstellung erfolgt meist in zwei Schritten:

1. Herstellen einer Vordispersion, z. B. mit einem Rührer oder einem Rotor-Stator-Dispergierer (z. B. Ultra Turrax). Falls es erforderlich ist, erfolgt der Zusatz einer oder mehrerer dispersionsstabilisierender Substanzen.
2. Anschliessende Dispergierung bei erhöhtem Druck in einem Hochdruckhomogenisator (z. B. ein Spalthomogenisator wie APV Gaulin oder French Press, ein Hochgeschwindigkeitshomogenisator wie der Mikrofluidizer) oder durch Ultraschallung (z. B. durch Ultraschallstäbe von Branson, Labsonic). Bei gut dispergierbaren Systemen kann Schritt 1 entfallen.

Die Einarbeitung des oder der Wirkstoffe kann nach verschiedenen Methoden erfolgen. Beispielhaft seien genannt:

1. Lösen des Wirkstoffs in der inneren Phase.
2. Lösen des Wirkstoffs in einem mit der inneren Phase mischbaren Lösungsmittel und Zugabe dieser Wirkstofflösung zur inneren Phase. Anschliessend wird gegebenenfalls das Lösungsmittel teilweise oder vollständig entfernt.
3. Dispergieren des Wirkstoffs in der inneren Phase (z. B. durch Dispergieren eines Feststoffs oder gezielte Präzipitation).
4. Lösen des Wirkstoffs in der äusseren, wässrigen Phase (z. B. amphiphile Substanzen) und Einbindung des Wirkstoffs in einen die Teilchen stabilisierenden Tensidfilm während der Herstellung.
5. Adsorption des Wirkstoffs an der Teilchenoberfläche.

Verfahren zur Herstellung dieses Arzneistoffträgers zur Verfügung gestellt werden.

Die erfindungsgemässe Aufgabe wird gemäss Anspruch 1 durch einen Arzneistoffträger gelöst, der Teilchen aus Lipid- oder lipidähnlichem (lipoidem) Material oder Mischungen davon umfasst, die einen Durchmesser von 10 nm bis 10  $\mu$ m aufweisen und bei Raumtemperatur fest sind.

Bevorzugte Ausgestaltungen dieses Arzneistoffträgers sind Gegenstand der Unteransprüche.

Bei dem Arzneistoffträger handelt es sich um bei Raumtemperatur (d. h. ca. 20 DEG C) feste Teilchen mit einer Grösse im Nanometerbereich. Derartige Teilchen können als "feste Lipidnanosphären" (solid lipid nanospheres - SLN) bezeichnet werden. Diese Teilchen können in einem wässrigen Medium dispergiert werden, so dass sich eine Fest/Flüssig-Dispersion ergibt. Die Teilchengrösse der dispergierten Phase bewegt sich im Bereich von >10 nm bis zu wenigen Mikrometern (ca. 10  $\mu$ m). Die mittlere Teilchengrösse (Durchmesser bestimmt mittels Photonenkorrelationsspektroskopie) liegt überwiegend im Bereich von 100 nm bis 1000 nm, insbesondere 200 bis 800 nm.

Die SLN bestehen aus Lipiden oder lipidähnlichen Substanzen, die vom Organismus wie Fett aus Nahrungsmitteln abgebaut werden können. Der Abbau von Lipiden erfolgt schneller als der Abbau von synthetischen Polymeren wie PLA, PLA/GA. Vorteilhafterweise entstehen ferner beim Abbau bzw. der Verstoffwechselung von Lipiden keine toxischen Metabolite wie es bei Teilchen auf Polyalkylcyanacrylatbasis der Fall ist. Diesbezüglich wird auf die Toxikologie der seit den 50er Jahren in der parenteralen Ernährung verwendeten Fettemulsionen verwiesen.

Da es sich bei den SLN um feste Lipidteilchen mit entsprechend hoher Viskosität handelt, ist die Diffusions- und Freisetzungsgeschwindigkeit eines darin eingeschlossenen Wirkstoffs reduziert. Somit ist es im Gegensatz zu Fettemulsionen mit flüssiger dispergierter Phase möglich, die Einstellung einer kontrollierten Freisetzung über einen längeren Zeitraum zu erreichen. Aufgrund der längeren Freisetzungszeit wird die Bildung von Plasmapeaks des jeweiligen Wirkstoffs vermieden, so dass die aufgrund derartiger Spitzenwerte eintretenden Nebenwirkungen ausbleiben. Ferner ist der Verlust an Wirkstoff nach Applikation und vor Erreichung des jeweiligen Zielorgans aufgrund der verzögerten Freisetzung geringer als bei Fettemulsionen, bei denen die Wirkstoffe vergleichsweise schnell freigesetzt werden.

Der oder die Wirkstoffe sind in den Lipid- oder Lipidteilchen gelöst oder dispergiert. Ferner können sie an deren Oberfläche adsorbiert sein. Aufgrund des Feststoffcharakters können auch hydrophile Wirkstoffe in Form einer wässrigen Wirkstofflösung in die Lipid- oder Lipidphase eingearbeitet werden. Nach dieser Einarbeitung und der anschliessenden Dispergierung der erhaltenen SLN in dem wässrigen Dispersionsmedium entsteht ein System W/F/W, d. h. Wasser in Fett in Wasser. Der Lipidkern schliesst hierbei die wässrige Arzneistofflösung aufgrund seines festen Aggregatzustandes besser ein als es bei vergleichbaren multiplen Emulsionen Wasser in Öl in Wasser (W/O/W) möglich ist.

Ein weiterer Vorteil der festen Lipidnanosphären ist, dass sie im Gegensatz zu Teilchen aus Polymer in einem Autoklaven sterilisierbar sind, ohne dass es zu einer Aggregation der Teilchen kommt. Auf diese Weise können die mit der Strahlensterilisation verbundenen Nachteile umgangen werden.

Im Gegensatz zu Mikroteilchen aus dem Mikrometerbereich sind die SLN aufgrund ihrer geringen Teilchengrösse im Nanometerbereich auch problemlos ohne Gefahr der Embolie intravenös injizierbar.

Bei ihrer Herstellung müssen keine toxischen Hilfsstoffe wie z. B. leicht flüchtige Chlorkohlenwasserstofflösungsmittel eingesetzt werden.

Der erfindungsgemässe Arzneistoffträger kann auf folgende Weisen hergestellt werden:

1. Dispergieren der inneren Phase (des Lipids oder Lipoids) in geschmolzenem oder erweichtem Zustand. Die Dispergierung erfolgt oberhalb der Raumtemperatur und kann durch verschiedene, beispielsweise die unten beschriebenen Verfahren bewirkt werden
2. Dispergieren der festen inneren Phase in festem Zustand. Die feste Phase wird hierfür fein zerkleinert und in Wasser oder in einem wässrigen Medium dispergiert.

Der dispergierte, bei Raumtemperatur feste Lipid- oder Lipidkern wurde zuvor mit einem oder mehreren Arzneistoffen beladen. Dies kann dadurch erfolgen, dass der Wirkstoff in dem Lipid/Lipoid

gelöst oder dispergiert wird, an dessen Oberfläche adsorbiert wird oder in Form einer wässrigen Lösung in dem Lipid/Lipoid dispergiert wird.

Als dispergierte Phase können Lipide und Lipoide im weitesten Sinne als Einzelverbindungen oder als Mischungen eingesetzt werden. Beispiele hierfür schliessen natürliche und synthetische Triglyceride oder deren Mischungen, Mono- und Diglyceride alleine oder in Mischung untereinander oder mit z. B. Triglyceriden, natürliche und synthetische Wachse, Fettalkohole einschliesslich ihrer Ester und Ether sowie Lipidpeptide ein. Insbesondere sind synthetische Mono-, Di- und Triglyceride als Einzelsubstanzen oder in Mischung (z. B. Hartfett), Glycerintrifettsäureester (z. B. Glycerintrilaurat, -myristat, -palmitat und -stearat) und Wachse wie z. B. Cetylpalmitat und Cera alba (gebleichtes Wachs, DAB 9) geeignet.

Falls es zur Herstellung stabiler Dispersionen erforderlich sein sollte, dispersionsstabilisierende Zusätze zu verwenden, können diese zur Stabilisierung der Teilchen in Form von Reinsubstanzen oder in Form von Mischungen eingesetzt werden. Als stabilisierende Substanzen kommen in Frage:

- a) Tenside, insbesondere ethoxylierte Sorbitanfettsäureester, Blockpolymere und Blockcopolymere (wie z. B. Poloxamere und Poloxamine), Polyglycerinether und -ester, Lecithine verschiedenen Ursprungs (z. B. Ei- oder Sojalecithin), chemisch modifizierte Lecithine (z. B. hydriertes Lecithin) als auch Phospholipide und Sphingolipide, Mischungen von Lecithinen mit Phospholipiden, Sterine (z. B. Cholesterin und Cholesterinderivate sowie Stigmasterin), Ester und Ether von Zuckern oder Zuckeralkoholen mit Fettsäuren oder Fettalkoholen (z. B. Saccharosemonostearat),
- b) sterisch stabilisierende Substanzen wie Poloxamere und Poloxamine (Polyoxyethylen-polyoxypropylen-Blockpolymere), ethoxylierte Sorbitanfettsäureester, ethoxylierte Mono- und Diglyceride, ethoxylierte Lipide und Lipoide, ethoxylierte Fettalkohole oder Fettsäuren und
- c) Ladungsstabilisatoren bzw. Ladungsträger wie z. B. Dicetylphosphat, Phosphatidylglycerin sowie gesättigte und ungesättigte Fettsäuren, Natriumcholat, Aminosäuren oder Peptisatoren wie Natriumcitrat (siehe J. S. Lucks, B.W. Müller, R.H. Müller, Int. J. Pharmaceutics 63, 183-188 (1990)).

Als äussere Phase (kontinuierliche Phase, Dispersionsmittel) werden Wasser oder wässrige Medien eingesetzt. Die wässrigen Medien können hierbei nicht-isotonisch oder isotonisch sein. Als wässrige Medien kommen Mischungen von Wasser mit einer oder mehreren anderen Komponenten wie beispielsweise Glycerin, Mannose, Glucose, Fructose, Xylose, Mannit, Sorbit, Xylit oder andere Polyole sowie Elektrolyte wie Natriumchlorid in Frage.

Die Herstellung der SLN erfolgt in der Regel durch Dispergieren der inneren Phase (des Lipids oder Lipoids), in der äusseren Phase (Wasser oder wässriges Medium) oberhalb der Raumtemperatur (>20 DEG C). Die Temperatur wird so gewählt, dass sich die zu dispergierende Substanz im flüssigen Zustand befindet oder zumindest im erweichten Zustand vorliegt. Bei vielen Lipiden erfolgt die Dispergierung somit bei 70 bis 80 DEG C. Die Herstellung erfolgt meist in zwei Schritten:

1. Herstellen einer Vordispersion, z. B. mit einem Rührer oder einem Rotor-Stator-Dispergierer (z. B. Ultra Turrax). Falls es erforderlich ist, erfolgt der Zusatz einer oder mehrerer dispersionsstabilisierender Substanzen.
2. Anschliessende Dispergierung bei erhöhtem Druck in einem Hochdruckhomogenisator (z. B. ein Spalthomogenisator wie APV Gaulin oder French Press, ein Hochgeschwindigkeitshomogenisator wie der Mikrofluidizer) oder durch Ultraschallung (z. B. durch Ultraschallstäbe von Branson, Labsonic). Bei gut dispergierbaren Systemen kann Schritt 1 entfallen.

Die Einarbeitung des oder der Wirkstoffe kann nach verschiedenen Methoden erfolgen. Beispielhaft seien genannt:

1. Lösen des Wirkstoffs in der inneren Phase.
2. Lösen des Wirkstoffs in einem mit der inneren Phase mischbaren Lösungsmittel und Zugabe dieser Wirkstofflösung zur inneren Phase. Anschliessend wird gegebenenfalls das Lösungsmittel teilweise oder vollständig entfernt.
3. Dispergieren des Wirkstoffs in der inneren Phase (z. B. durch Dispergieren eines Feststoffs oder gezielte Präzipitation).
4. Lösen des Wirkstoffs in der äusseren, wässrigen Phase (z. B. amphiphile Substanzen) und Einbindung des Wirkstoffs in einen die Teilchen stabilisierenden Tensidfilm während der Herstellung.
5. Adsorption des Wirkstoffs an der Teilchenoberfläche.

6. Lösen des Wirkstoffs in der Lipid-/lipoiden Phase mittels eines Lösungsvermittlers (z. B. eines Blockcopolymeren oder Sorbitanfettsäureesters), anschliessende Dispergierung der Lipid-/lipoiden Phase zur Herstellung der Vordispersion. Der Wirkstoff liegt dann in den SLN als feste Lösung vor.  
 7. Einarbeiten von wässrigen Wirkstofflösungen in die Lipid-/lipoi Phase und anschliessende Dispergierung der Lipid-/lipoi Phase zur Herstellung der Vordispersion, so dass ein System W/F/W entsteht, das den multiplen Emulsionen analog ist.

Die Sterilisierung kann nach Verfahren erfolgen, die in den Arzneibüchern beschrieben sind, z. B. durch Autoklavieren (121 DEG C, 2 bar, DAB 9) oder nach sonstigen anerkannten Verfahren.

Die Anwendungsgebiete für den erfindungsgemässen Arzneistoffträger mit den festen Lipidnanosphären sind vielfältig. Beispielsweise kann er zur parenteralen, enteralen, pulmonalen und topischen (nasal, dermal, intraocculär) und in Körperhöhlen Arzneistoffapplikationen verwendet werden.

Bei der parenteralen Applikation handelt es sich insbesondere um:

1. Intravenöse Gabe (Targeting zu Leber, Milz und Knochenmark, im Blut zirkulierenden Teilchen mit kontrollierter Freisetzung von Wirkstoffen, z. B. Peptidarzneistoffe, Cytostatika, Immunstimulantien, Wachstumsfaktoren wie der Colony Stimulating Factor (Leucozytenregulation) und der Growth Factor).
2. Intramuskuläre Gabe (Depotformen für verlängerte oder langanhaltende Abgabe von Wirkstoffen, z. B. Peptidarzneistoffen oder Hormonen).
3. Intraarthrikuläre Gabe (z. B. für Antirheumatika und Immunsuppressiva bei Arthritis).
4. Intrakavitale Gabe (z. B. für Cytostatika und Peptidarzneistoffe für Krebsformen im Peritoneum und in der Pleurahöhle) und
5. Subkutane Gabe (z. B. Depotformen für Cytostatika bei Hautkrebs).

Die enteralen Applikationsformen dienen insbesondere zur

1. Einarbeitung von lipidlöslichen Vitaminen,
2. lymphatischen Adsorption (z. B. Wirkstoff-Targeting von Cytostatika zu den Lymphknoten),
3. Präsentation von Antigenen (z. B. orale Immunisierung mit Hilfe der Peyerschen Plaques) und
4. Aufnahme von Peptidarzneistoffen mit Hilfe von M-Zellen.

Als pulmonale Applikationsformen kommen insbesondere in Betracht:

1. Aerosole, Dosieraerosole (Versprühen der wässrigen SLN-Dispersion),
2. Instillation der Dispersion.

Als topische Anwendung seien beispielhaft

1. dermatologische Arzneimitteln zur Applikation von z. B. Cortikoiden und Antimykotika,
2. Augentropfen oder Augengele, z. B. für beta -Blocker, aber auch
3. Kosmetika analog den liposomalen Präparaten genannt.

Die Erfindung wird in den folgenden Beispielen näher erläutert.

#### Beispiel 1

10,0 g Cera Alba (gebleichtes Wachs)  
 2,5 g Poloxamer 188 (Polyoxyethylen-polyoxypropylen-Blockpolymer)  
 0,1 g Dicetylphosphat  
 87,4 g Wasser für Injektionszwecke

Cera alba und Dicetylphosphat wurden auf 700 erwärmt und mit der ebenfalls auf 70 DEG C erwärmten Lösung von Poloxamer 188 in Wasser für Injektionszwecke gemischt. Die Mischung wurde mit Hilfe eines Ultra Turrax bei 70 DEG C vordispersiert. Die so erhaltene Vordispersion wurde anschliessend durch einen auf 70 DEG C temperierten APV Gaulin Hochdruckhomogenisator gegeben (5 Zyklen mit 500 bar). Es wurde eine SLN-Dispersion mit einem mittleren Durchmesser

von 216 nm erhalten. Der Polydispersitätsindex als Mass für die Breite der Teilchengrößenverteilung betrug 0,143 (PCS- Photonenkorrelationsspektroskopie). Alle Partikel waren kleiner als 6,0  $\mu\text{m}$  (vermessen mit einem Sympatek Laserdiffraktometer).

#### Beispiel 2

10,0 g Cetylpalmitat  
2,5 g Poloxamer 188  
87,5 g Wasser für Injektionszwecke

Die Herstellung erfolgte wie unter Beispiel 1 beschrieben. Der mittlere Durchmesser betrug 215 nm, der Polydispersitätsindex 0,131 (PCS-Daten). Alle Partikel waren kleiner als 4,2  $\mu\text{m}$  (Laserdiffraktometer).

#### Beispiel 3

10,0 g Cetylpalmitat  
2,5 g Lipoid S 75 (Soyalecithin mit 75% Phosphatidylcholin)  
0,1 g Dicetylphosphat  
87,4 g Wasser für Injektionszwecke

Die Herstellung erfolgte wie unter Beispiel 1 beschrieben, jedoch wurde Lipoid S 75 in der erwärmten Lipidphase dispergiert. Der mittlere Durchmesser betrug 183 nm, der Polydispersitätsindex 0,133 (PCS-Daten). Alle Partikel waren kleiner als 8,6  $\mu\text{m}$  (Laserdiffraktometer).

#### Beispiel 4

10,5 g Glycerintrilaurat (Dynasan TM 112)  
2,5 g Poloxamer 188  
87,5 g Wasser für Injektionszwecke

Die Herstellung erfolgte wie unter Beispiel 1 beschrieben. Der mittlere Durchmesser betrug 199 nm, der Polydispersitätsindex 0,180 (PCS-Daten). Alle Partikel waren kleiner als 7,2  $\mu\text{m}$  (Laserdiffraktometer).

#### Beispiel 5

10,0 g Cetylpalmitat  
2,5 g Poloxamer 188  
0,5 g Dicetylphosphat  
87,0 g Wasser für Injektionszwecke

Die Herstellung erfolgte wie unter Beispiel 1 beschrieben. Die Kenndaten vor und nach der Autoklavierung belegen die Anwendbarkeit der Sterilisationsmethode;

#### Beispiel 6

Als Modellarzneistoff wurden 0,25 g Tetracainbase in die Rezeptur Nr. 5 eingearbeitet.

Die Herstellung erfolgte wie unter Beispiel 1 beschrieben. Der mittlere Durchmesser betrug 218 nm, der Polydispersitätsindex 0,186 (PCS-Daten). Alle Partikel waren kleiner als 10,2  $\mu\text{m}$  (Laserdiffraktometer).

Die Arzneistoffbeladung beträgt 92,8%

Die Teilchen können ferner bei Verwendung hydrolyseempfindlicher Wirkstoffe lyophilisiert oder sprühtrocknet werden.

Die Erfindung umfasst auch das Verfahren zur Herstellung des beschriebenen Arzneimittelträgers sowie dessen Verwendung zur Applikation von Arzneimittelwirkstoffen.

Insgesamt gesehen, kombinieren die festen Lipidnanosphären die Vorteile von Polymernanopartikeln (fester Kern, kontrollierbare Freisetzung über einen längeren Zeitraum, Einarbeitungsmöglichkeit für

6. Lösen des Wirkstoffs in der Lipid-/lipoiden Phase mittels eines Lösungsvermittlers (z. B. eines Blockcopolymeren oder Sorbitanfettsäureesters), anschliessende Dispergierung der Lipid-/lipoiden Phase zur Herstellung der Vordispersion. Der Wirkstoff liegt dann in den SLN als feste Lösung vor.  
 7. Einarbeiten von wässrigen Wirkstofflösungen in die Lipid-/lipoi Phase und anschliessende Dispergierung der Lipid-/lipoi Phase zur Herstellung der Vordispersion, so dass ein System W/F/W entsteht, das den multiplen Emulsionen analog ist.

Die Sterilisierung kann nach Verfahren erfolgen, die in den Arzneibüchern beschrieben sind, z. B. durch Autoklavieren (121 DEG C, 2 bar, DAB 9) oder nach sonstigen anerkannten Verfahren.

Die Anwendungsgebiete für den erfindungsgemässen Arzneistoffträger mit den festen Lipidnanosphären sind vielfältig. Beispielsweise kann er zur parenteralen, enteralen, pulmonalen und topischen (nasal, dermal, intraocculär) und in Körperhöhlen Arzneistoffapplikationen verwendet werden.

Bei der parenteralen Applikation handelt es sich insbesondere um:

1. Intravenöse Gabe (Targeting zu Leber, Milz und Knochenmark, im Blut zirkulierenden Teilchen mit kontrollierter Freisetzung von Wirkstoffen, z. B. Peptidarzneistoffe, Cytostatika, Immunstimulantien, Wachstumsfaktoren wie der Colony Stimulating Factor (Leucozytenregulation) und der Growth Factor.
2. Intramuskuläre Gabe (Depotformen für verlängerte oder langanhaltende Abgabe von Wirkstoffen, z. B. Peptidarzneistoffen oder Hormonen).
3. Intraarthrikuläre Gabe (z. B. für Antirheumatika und Immunsuppressiva bei Arthritis).
4. Intrakavitale Gabe (z. B. für Cytostatika und Peptidarzneistoffe für Krebsformen im Peritoneum und in der Pleurahöhle) und
5. Subkutane Gabe (z. B. Depotformen für Cytostatika bei Hautkrebs).

Die enteralen Applikationsformen dienen insbesondere zur

1. Einarbeitung von lipidlöslichen Vitaminen,
2. lymphatischen Adsorption (z. B. Wirkstoff-Targeting von Cytostatika zu den Lymphknoten),
3. Präsentation von Antigenen (z. B. orale Immunisierung mit Hilfe der Peyerschen Plaques) und
4. Aufnahme von Peptidarzneistoffen mit Hilfe von M-Zellen.

Als pulmonale Applikationsformen kommen insbesondere in Betracht:

1. Aerosole, Dosieraerosole (Versprühen der wässrigen SLN-Dispersion),
2. Instillation der Dispersion.

Als topische Anwendung seien beispielhaft

1. dermatologische Arzneimittel zur Applikation von z. B. Cortikoiden und Antimykotika,
2. Augentropfen oder Augengele, z. B. für beta -Blocker, aber auch
3. Kosmetika analog den liposomalen Präparaten genannt.

Die Erfindung wird in den folgenden Beispielen näher erläutert.

#### Beispiel 1

10,0 g Cera Alba (gebleichtes Wachs)  
 2,5 g Poloxamer 188 (Polyoxyethylen-polyoxypropylen-Blockpolymer)  
 0,1 g Dicetylphosphat  
 87,4 g Wasser für Injektionszwecke

Cera alba und Dicetylphosphat wurden auf 700 erwärmt und mit der ebenfalls auf 70 DEG C erwärmten Lösung von Poloxamer 188 in Wasser für Injektionszwecke gemischt. Die Mischung wurde mit Hilfe eines Ultra Turrax bei 70 DEG C vordispersiert. Die so erhaltene Vordispersion wurde anschliessend durch einen auf 70 DEG C temperierten APV Gaulin Hochdruckhomogenisator gegeben (5 Zyklen mit 500 bar). Es wurde eine SLN-Dispersion mit einem mittleren Durchmesser

von 216 nm erhalten. Der Polydispersitätsindex als Mass für die Breite der Teilchengrössenverteilung betrug 0,143 (PCS- Photonenkorrelationsspektroskopie). Alle Partikel waren kleiner als 6,0  $\mu\text{m}$  (vermessen mit einem Sympatek Laserdiffraktometer).

#### Beispiel 2

10,0 g Cetylpalmitat

2,5 g Poloxamer 188

87,5 g Wasser für Injektionszwecke

Die Herstellung erfolgte wie unter Beispiel 1 beschrieben. Der mittlere Durchmesser betrug 215 nm, der Polydispersitätsindex 0,131 (PCS-Daten). Alle Partikel waren kleiner als 4,2  $\mu\text{m}$  (Laserdiffraktometer).

#### Beispiel 3

10,0 g Cetylpalmitat

2,5 g Lipoid S 75 (Sojalecithin mit 75% Phosphatidylcholin)

0,1 g Dicetylphosphat

87,4 g Wasser für Injektionszwecke

Die Herstellung erfolgte wie unter Beispiel 1 beschrieben, jedoch wurde Lipoid S 75 in der erwärmten Lipidphase dispergiert. Der mittlere Durchmesser betrug 183 nm, der Polydispersitätsindex 0,133 (PCS-Daten). Alle Partikel waren kleiner als 8,6  $\mu\text{m}$  (Laserdiffraktometer).

#### Beispiel 4

10,5 g Glycerintrilaurat (Dynasan TM 112)

2,5 g Poloxamer 188

87,5 g Wasser für Injektionszwecke

Die Herstellung erfolgte wie unter Beispiel 1 beschrieben. Der mittlere Durchmesser betrug 199 nm, der Polydispersitätsindex 0,180 (PCS-Daten). Alle Partikel waren kleiner als 7,2  $\mu\text{m}$  (Laserdiffraktometer).

#### Beispiel 5

10,0 g Cetylpalmitat

2,5 g Poloxamer 188

0,5 g Dicetylphosphat

87,0 g Wasser für Injektionszwecke

Die Herstellung erfolgte wie unter Beispiel 1 beschrieben. Die Kenndaten vor und nach der Autoklavierung belegen die Anwendbarkeit der Sterilisationsmethode;

#### Beispiel 6

Als Modellarzneistoff wurden 0,25 g Tetracainbase in die Rezeptur Nr. 5 eingearbeitet.

Die Herstellung erfolgte wie unter Beispiel 1 beschrieben. Der mittlere Durchmesser betrug 218 nm, der Polydispersitätsindex 0,186 (PCS-Daten). Alle Partikel waren kleiner als 10,2  $\mu\text{m}$  (Laserdiffraktometer).

Die Arzneistoffbeladung beträgt 92,8%

Die Teilchen können ferner bei Verwendung hydrolyseempfindlicher Wirkstoffe lyophilisiert oder sprühgetrocknet werden.

Die Erfindung umfasst auch das Verfahren zur Herstellung des beschriebenen Arzneimittelträgers sowie dessen Verwendung zur Applikation von Arzneimittelwirkstoffen.

Insgesamt gesehen, kombinieren die festen Lipidnanosphären die Vorteile von Polymernanopartikeln (fester Kern, kontrollierbare Freisetzung über einen längeren Zeitraum, Einarbeitungsmöglichkeit für



hydrophile Arzneistoffe) mit den Vorteilen von parenteral Fettemulsionen (relativ schnelle Abbaubarkeit, geringe bzw. keine Toxizität, Herstellung im industriellen Massstab mit bei der Emulsionsproduktion etablierten Techniken, problemlose Sterilisation durch Autoklavieren) unter Umgehung der Nachteile von Nanopartikeln (zu langsamer Abbau in vivo bzw. toxische Abbauprodukte, fehlende Scaling-up-Möglichkeit in der Produktion) und der Nachteile von Fettemulsionen (z. B. sehr schnelle Metabolisierung, sehr schnelle Arzneistofffreisetzung).

hydrophile Arzneistoffe) mit den Vorteilen von parenteral Fettemulsionen (relativ schnelle Abbaubarkeit, geringe bzw. keine Toxizität, Herstellung im industriellen Massstab mit bei der Emulsionsproduktion etablierten Techniken, problemlose Sterilisation durch Autoklavieren) unter Umgehung der Nachteile von Nanopartikeln (zu langsamer Abbau in vivo bzw. toxische Abbauprodukte, fehlende Scaling-up-Möglichkeit in der Produktion) und der Nachteile von Fettemulsionen (z. B. sehr schnelle Metabolisierung, sehr schnelle Arzneistofffreisetzung).